

# Fluoroquinolone 經驗性療法對於結核病診斷、治療及抗藥性的影響

江怡蓉 高雅慧

國立成功大學醫學院 臨床藥學研究所

國內每年約有一萬五千名新診斷結核病例，是發生率及死亡率最高的法定傳染病。由於結核病初期常見的發燒、咳嗽、食慾不振等症狀，皆不具特異性，故結核病發生初期，易被誤診為社區型肺炎或其他呼吸道相關感染而先給予經驗性抗生素治療。Fluoroquinolone (FQ) 具廣效抗菌作用且可口服使用，臨床上常用於社區型肺炎、急性支氣管炎等呼吸道感染，以及泌尿道感染的治療。然而，值得注意的是，除了一般細菌感染外，FQ 對於結核病也有療效。若 FQ 做為經驗性治療而使用於結核病患者，則可能因症狀改善而造成結核病診斷及治療延遲，進而引發公衛防治的缺失；並且，使用單一抗結核藥品，也可能會提高結核病抗藥性的發生率。因此，本文將針對 FQ 經驗性療法，對於結核病之診斷及治療的影響，彙整相關文獻並提出建議。

## 前言

Fluoroquinolone (FQ) 是於 nalidixic acid 含氮雙環結構中，以氟取代第六個碳的氫原子之衍生物，也是目前市面上唯一屬於 DNA gyrase 抑制劑類的抗生素。FQ 藉由直接阻斷細菌的 topoisomerase II (DNA gyrase) 及 topoisomerase IV 干擾細菌 DNA 複製過程，達到殺菌效果。FQ 之抗菌效果、抗藥性皆與濃度相關 (concentration-dependent)：動物實驗中發現，當藥物血中最大濃度  $C_{max}$  比上最小抑

菌濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) 比值為 8-10:1 時，或是 24 小時藥物血中濃度之 AUC<sub>24</sub> (area under curve) 比上 MIC 比值為 100-125:1 時，殺菌效果最佳 [1,2]。

FQ 的分類主要是依照抗格蘭氏陽性菌 [Gram(+)] 的效果而有所區別，較早期的 FQ 對於革蘭氏陰性菌 [Gram(-)] 有良好的抗菌效果，但對於 Gram(+) 效果不佳。第二代如 ciprofloxacin、levofloxacin、ofloxacin，除了保持原本良好的抗 Gram(-) 外，也具有較佳的抵抗 Gram(+) 效

果。其中 ciprofloxacin 對於 *Pseudomonas aeruginosa* 具有優異的療效，而 levofloxacin 除了保有不錯的抗 *P. aeruginosa* 作用外，對於非典型病原菌及 Gram(+) 的 *Streptococcus pneumoniae* 也有極佳的抗菌效果。第三代的 FQ 包括 gatifloxacin、gemifloxacin 及 moxifloxacin 等藥品更增強了對於 Gram(+) 之活性，對於非典型肺炎的菌種及部分厭氧菌也有不錯的抗菌效果。此外，在化學結構中第八個碳上帶有 methoxy group 的 gatifloxacin 及 moxifloxacin (屬 C-8 methoxy-FQ)，相對於其他 FQ 對於分枝桿菌 (mycobacteria) 更具有優異抗菌效果 [3]。

FQ 較常見的不良反應，包括輕微腹瀉、腹痛、噁心、暈眩、頭痛等腸胃道及中樞神經症狀，一般而言患者都有不錯的耐受性，極少數的情況下會出現光毒性、QTc interval prolongation 及 torsade de pointes (TdP)、血糖代謝異常、肌腱組織病變等不良反應 [4]。目前市面上 FQ 口服及注射劑型皆有，口服即可達相當高的生體可用率，故可縮短患者住院接受藥品注射的天數。新一代的 FQ 半衰期長，口服給藥一天一次即可，使用上十分方便。FQ 具有很大的分布體積，易分布至血管外組織，如攝護腺、肝膽、肺臟、嗜中性球 (neutrophils) 以及巨噬細胞 (macrophage) 等。除了 moxifloxacin 主要由肝臟代謝外，FQ 主要由腎臟排出，因此，腎臟組織的藥品濃度一般為最高 [3]。

## FQ 在結核病治療的角色

雖然於體內、外的許多中小型試驗都已發現 FQ—特別是 moxifloxacin 及 gatifloxacin—具有與結核病第一線藥品 isoniazid 相當的抗結核菌效果。不過，現行 2003 年世界衛生組織 WHO、美國疾病管制局結核病治療指引，及 2008 年我國之診治指引第三版，FQ 仍定位為當病患無法耐受第一線藥品副作用，或是當第一線藥品產生抗藥性時可供選擇之第二線藥品 (second-line/reversed drug) [5-7]。前述之治療指引中，較特別的是 2003 年美國疾病管制局之治療指引建議：治療失敗患者；或是復發後且未接受過 DOTS (Directly Observed Treatment Short-course)；已知或推測未規律服藥之患者；或是沒有使用 rifamycin-based 之藥品組合治療之患者，於藥物敏感性報告確認前，FQ 可用為經驗性再治療 (empirical therapy)，與其他注射型藥品及二線口服藥品併用。值得注意的是，此項建議僅屬專家意見，並無臨床研究證實療效。另一方面，FQ 由於具有注射劑型，故也被建議使用於結核性腦膜炎患者失去意識無法口服藥品時使用。相對於美國疾病管制局之治療建議，WHO 對於 FQ 的使用，並沒有建議於上述情形發生時做為經驗性治療用途。

我國疾病管制局考量流行病學而制定之結核病診治指引中，對於 FQ 使用建議相對美國及 WHO 的治療準

則，採取較為謹慎的態度。第二版指引中強烈建議 FQ 在藥物敏感性試驗結果未知時，不可做為經驗性治療，輕易用於失敗再治患者，應保留於藥品試驗確定之多重抗藥性患者使用。若為懷疑但無藥物敏感性結果時，也不可輕易使用二線藥品治療。並強調：如因藥品副作用而需採取替代藥品治療時，且無藥物敏感性結果時，不建議採用 FQ 治療，除非重症非立即治療不可，且預期藥物敏感性結果可於三到四個月內可取得的情況下，才得以採用診治指引中所建議之含有 FQ 之用藥；待日後藥物敏感性結果再予調整。而第三版的治療診引，則修改第二版之建議，取消 FQ 的使用建議，改採 isoniazid + ethambutal + pyrazinamide (INH+EMB+PZA) 18 個月之治療組合，並註明：「為保護 FQ，單一 rifampin 抗藥的病人，建議不使用 FQ」[7-8]。

鑒於廣泛性抗藥性結核菌株 (XDR-TB) 的興起，及國內 FQ 抗藥性問題日益嚴重 [9]，為保留 FQ 於結核病之治療效果，健保局已修正給付條文，限制 moxifloxacin、gemifloxacin 及 levofloxacin 若使用於結核病的治療則不予給付，醫師若認為有使用之必要，必須經疾病管制局抗結核二線藥品申請途徑，審核通過後由疾管局免費提供藥品 [10]。

### FQ 經驗性療法對於結核病診斷及治療時機的影響

2001 年 Dooley 等人於美國 Johns Hopkins Hospital 進行之病歷回顧研究，將結核細菌學培養陽性之肺結核病患 (33 人)，依照診斷前有沒有使用 FQ 情形，區分為兩組 (有:16 人/無:17 人)。比較兩組患者第一次因為呼吸道相關症狀，包括咳嗽、胸痛、呼吸短促、併有或無發燒症狀而至醫院就診的日期，與開始用藥治療肺結核的日期間隔天數。研究發現曾使用 FQ 之患者間隔天數之中位數 (21 天，IQR 5-32 天)，相較於未使用者之間隔中位數 (5 天，IQR 1-16 天) 明顯高出 16 天 ( $p=0.04$ )。另一方面，對於這 16 位被認為是細菌性肺炎感染而使用過經驗性 FQ 治療的患者，其中只使用單一 FQ 治療 (沒有其他類抗生素使用記錄) 的 12 位患者中，有 10 人 (83%) 用藥後三天內感到症狀明顯改善。作者認為 FQ 於肺結核患者用為經驗性治療抗生素，會造成結核病治療的延遲。因此作者呼籲不能以病患對 FQ 的臨床反應，區別病患是細菌型肺炎而非結核菌感染 [11]。

王振源等人 2005 年於國內台大醫院進行之病歷回顧研究，改良 Dolley 等人之研究方式，將結核細菌學培養陽性之結核病患 (548 人) 依照診斷前使用抗生素狀況，區分為 FQ 組 (曾使用過至少一次的 FQ)、AB 組使用過 FQ 以外之抗生素)，以及未使用過任何抗生素的對照組。比較患者第一次因為感染相關症狀 (包括呼吸方面、中樞神經方面、肌肉骨頭方面以及腹

部方面等症狀)之就醫日期,至開始用藥治療結核病之間隔天數[12]。研究發現有82.3%患者屬肺結核感染,14.4%(79人)病患使用過FQ,其中有65.8%用藥後感到症狀明顯改善,87.3%病患起初被診斷為社區型肺炎。另一方面,有39.8%(218人)病患使用非FQ之抗生素(AB組),45.8%(251人)病患則未使用過任何抗生素(對照組)。第一次就診後14天內即開始用藥治療結核病患者249人中,包括11.4%的FQ組患者,41.3%的AB組患者,及59.8%的對照組患者,任兩組間比較皆具統計學上差異,亦即FQ組患者於14天內及診斷並接受治療的比率較低。14天內即施予耐酸性分枝桿菌鏡檢之比率,FQ組也明顯低於其他兩組。分析治療延遲間隔天數中位數,FQ組為41天(6-233天),AB組為16天(0-198天),而對照組為7天(0-286天),任兩組間比較皆具統計學上差異。此研究也針對沒有潛在疾病之患者之死亡率分析,包括因結核病死亡或死時結核病仍未治療完成,以多變項分析校正其他獨立之危險因子後,發現FQ使用者hazard ratio (HR) 仍高達4.22 (CI: 1.01-11.82)。故作者認為使用FQ於結核病患,做感染經驗性治療,除了造成治療延遲外,也使得死亡率提升。作者呼籲對於屬於結核病流行區域的台灣,當病患產生相關感染症狀時必須小心謹慎,應考慮結核菌可能是引起感染病原,避免使用FQ;以

免對結核病診斷、治療及預後造成不良的影響。

### FQ 經驗性療法對於痰塗片 (Acid-fast bacillus; AFB) 結果的影響

Sierros 等人於2006年發表FQ經驗性療法對於痰塗片結果的影響,針對細菌學培養為陽性之肺結核患者(68人),分為FQ組(20人)及對照組(48人),再依用藥當時有無呼吸道症狀,再分為症狀組與無症狀組[13]。研究發現FQ組使用FQ平均天數為3.3天,AFB陰性機率為55%而對照組為33%,無統計差異。若再進一步分析兩組中有呼吸道症狀病患,發現FQ組為56%而對照組為18%,其AFB呈陰性比率則具統計差異。由AFS為陰性之樣本收集日期至細菌培養呈現陽性結果之間隔天數,FQ組為46天而對照組為34.5天,無統計差異,但就有呼吸道症狀病患分析,FQ組為44天而對照組為24.5天,具統計差異。根據以上結果,雖然是小樣本數之研究,但作者認為對於有呼吸道症狀之肺結核患者,在診斷結核病之前短期使用FQ會造成AFB陰性率增加,且使結核菌生長緩慢,診斷時間被延遲。

### FQ 經驗性療法對於分枝桿菌培養結果的影響

2007年Gaba等人利用美國TennCare (Medicaid)之保險資料庫中

之門診就醫記錄，分析 2000 年至 2004 年 FQ 於結核病確診病患 (1,055 人，其中 507 人為主要分析對象)，診斷前 12 個月內使用狀況 [14]。研究發現 FQ 在結核病患診斷前使用比率，在五年間逐年升高：2000 年 9% 至 2004 年 41% ( $p < 0.05$ )，平均使用率為 23%。藉由多變項迴歸分析發現年齡 (OR 1.03/year)、診斷年份 (OR 1.64/year)，及 HIV 感染 (OR 1.94)，為病患被處方 FQ 之預測因子。另外，研究也發現對於先前曾使用過 FQ 患者，雖然結核菌培養陰性機率在五年內有逐年上升趨勢 (2000 年 15% 至 2004 年 21%， $p = 0.14$ )，但未達統計差異。多變項迴歸分析也發現 FQ 並非造成結核菌培養陰性預測因子。此研究為第一個利用保險資料庫，分析結核病患者在診斷前使用 FQ 狀況。作者認為 FQ 使用於結核病患者，做為經驗性治療比率，近年來的確有明顯上升趨勢。

### FQ 經驗性療法對於結核菌抗藥性的影響

2003 年 Ginsburg 等人於 Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD) 進行之回溯性病歷回顧研究，觀察對於細菌學培養陽性之新診斷結核病患 (55 人)，其結核菌對 FQ 感受性測試結果 [15]。發現有 19 人在診斷前即使用過 FQ (使用中位數 4 天)，有 2 人的結核菌對藥品感受性有降低情形 (4%)，而此 2 人皆曾使用過 FQ。其

中 1 人使用 6 天 levofloxacin 治療攝護腺感染後，又再單用 7 天 ciprofloxacin；另 1 人則是使用至少 5 天 gatifloxacin，且這兩位皆為 HIV 感染之免疫不全患者。作者認為在此一小樣本數研究中，新診斷結核病患者 FQ 抗藥性，有偏高狀況 (4%)，特別是在先前有使用過 FQ 患者 (2/19, 11%)。

總括而言，由目前一些中小型研究結果，及案例報告 [16-18]，發現使用 FQ 做為結核病患診斷前之經驗性治療，的確會造成診斷及治療的延遲效應，並與預後不佳、死亡率增加有顯著相關性。雖然 FQ 經驗性治療會造成 AFB 的陰性率提高，結核菌培養生長天數延長，但尚未觀察到結核菌培養陰性率提高的現象。

### 國內外結核病診斷及治療指引對於 FQ 經驗性療法建議

疾病管制局出版之結核病診治指引，對臨床上因症狀懷疑是肺結核之患者，若胸部 X 光檢查呈現非典型之變化，但痰塗片耐酸染色鏡檢只有一次陽性或三次皆陰性者，可給予經驗性抗生素治療，但不可使用具抗結核菌效果的 FQ 及 aminoglycosides 治療。International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 也特別強調：不建議使用 FQ 這類同時可治療結核病及其他細菌感染的藥品，用於懷疑患者感染結核菌時之經驗性治療；避免使用後症狀改善，誤以為是其他感染，延誤結核病診斷；也應避免單一

(monotherapy) 使用這類具有抗結核病效果藥品，以免引起抗藥性產生。

### 結核病盛行區 FQ 經驗性療法 用於感染症的考量與建議

根據美國胸腔醫學會 2007 年發表的社區型肺炎治療準則，levofloxacin、moxifloxacin 及 gemifloxacin，這類對呼吸道感染極有效的 FQ，仍被建議做為許多類型社區型肺炎第一線經驗性抗生素選擇之一 [19]。對於急、慢性支氣管炎急性發作時，或泌尿道感染，FQ 也被建議做為治療首選之一。另一方面，FQ 做為國內住院患者一般感染治療處方量，有逐年攀升趨勢，顯示此類藥品在國內感染症治療中，越來越被廣泛使用 [20]。

相對於美國的低結核病發生率 (2006 年每十萬人口 4.4 個新病例)，在屬於流行區域亞洲地區 (如台灣，為每十萬人口 67.4 個新病例)，美國的治療準則的也許不一定適用。鑒於廣泛使用 FQ 做為經驗性治療抗生素，會造成暫時性的症狀緩解，可能使結核病患者診斷，及治療延遲，而導致預後不良的影響；更重要是增加抗藥性產生風險。一般肺炎治療療程為 7-14 天，目前已有案例報告發現使用 13 天 FQ 治療，即產生抗藥性結核菌株。動物試驗也發現連續單用 moxifloxacin 8 週後，所有存活老鼠體內結核菌，都對 moxifloxacin 產生抗藥性。近年來有越來越多學者，包括來自美國、印度、新加坡、台灣等地，

開始呼籲 FQ 經驗性療法也許有限制使用的必要 (不做為首選治療)，特別是在結核病盛行率高的地區 [16,21,22]。

除 FQ 外，其他類抗生素如 macrolide 類單用於一般社區型肺炎患者，或是再加上  $\beta$ -lactam 類藥品，用於有較多慢性病症 (如心衰竭、肝腎功能不佳) 患者，治療效果與 FQ 並無明顯差異。這些藥品無抗結核菌效果，但缺點是使用較不方便，藥品類數較多。目前也有研究顯示 macrolide、quinolone 及 amoxicillin/clavulanate 對於細菌引起之慢性支氣管炎急性發作，治療效力相等。不可諱言，使用 FQ 治療的再復發比率較低。在結核病盛行區域中，對社區型肺炎或其他呼吸道相關感染的治療，將 FQ 退居第二線經驗性抗生素使用；選擇對結核菌治療較無顯著治療效果抗生素，做為第一線藥品使用；或是至少在驗痰後才可使用 FQ，也許是減少結核菌抗藥性發生，避免診斷及治療延遲，減少傳染問題的替代方案之一。

### 結語

根據統計，國人平均每年看診次數將近 15 次，其中最常見診斷，即呼吸道相關感染。如此高就診率，使得醫師門診負荷極為沉重；健保 IC 卡又無法顯示患者於其他醫療院所診斷用藥記錄。就罹患結核菌感染病患而言，由於症狀不具特異性、或先前已服用過抗生素使得症狀減輕、醫師診

察時間有限等，可能導致病患被誤診為其他呼吸道感染疾病，因而有機會以 FQ 作經驗性治療。FQ 相對於其他抗結核病二線用藥中，屬治療效果優異、價格較便宜、副作用少、且使用方便（口服）藥品。因此，隨著全球 XDR-TB 興起，及持續攀升的 MDR-TB 發生率，在新抗結核藥物研發成功前，保護 FQ 於抗藥性結核菌株治療效果，是當前政府努力的目標。結核病屬台灣最常見的法定傳染病，對於臨床表現不具特異性之呼吸道症狀患者，皆應提高警覺，詳細詢問過去相關症狀病史，及就醫用藥記錄，並評估結核病危險因子；若情況許可，盡量以其他類抗生素做為經驗性治療，以減少因處方 FQ 而結核診斷治療延遲、預後不佳、傳染他人及抗藥性產生的風險。

### 參考文獻

- Berning SE: The role of Fluoroquinolone in tuberculosis today. *Drugs* 2001;61:9-18.
- Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR: Fluoroquinolone, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:432-42.
- Chambers HF: Sulfonamides, Trimethoprim, & Quinolones. In: Katzung BG, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2007.
- Mehlhorn AJ, Brown DA: Safety concerns with fluoroquinolone. *Ann Pharmacother* 2007;41:1859-66.
- Lee JW: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed, Geneva: World Health Organization, 2003.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- 行政院衛生署疾病管制局：結核病診治指引第三版。台北，衛生署，2008。
- 行政院衛生署疾病管制局：結核病診治指引第二版。台北，衛生署，2006。
- Huang TS, Kunin CM, Lee SJ, et al: Trends in fluoroquinolone resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a Taiwanese medical centre: 1995-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1058-62.
- 行政院中央健保局：全民健康保險藥品給付規定修正規定；健保藥字第 0960000249 號；2007/08/14
- Dooley KE, Golub J, Goes FS, et al: Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolone, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1607-12.
- Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al: Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006;61:903-8.
- Sierros V, Khan R, Lee HJ, et al: The Effect of fluoroquinolone on the acid-fast bacillus smear and culture of patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Pulm Med* 2006;13:5.
- Gaba PD, Haley C, Griffin MR, et al: Increasing outpatient fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis and impact on culture-negative disease. *Arch Intern Med* 2007;167:2317-22.
- Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N, et al: The rapid development of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 2003;349:1977-8.
- Ang D, Hsu AA, Tan BH: Fluoroquinolone may delay the diagnosis of tuberculosis. *Singapore Med J* 2006;47:747-51.
- Avnon LS, Jotkowitz A, Smoliakov A, et al: Can the routine use of fluoroquinolone for community-acquired pneumonia delay the diagnosis of tuberculosis? A salutary case of diagnostic delay in a pilgrim returning from Mecca. *Eur J Intern Med* 2006;17:444-6.
- Grupper M, Potasman I: Fluoroquinolone in community-acquired pneumonia when tuberculosis is around: an instructive case. *Am J Med Sci* 2008;335:141-4.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al: Infectious Diseases Society of America/Amer-

- ican Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72.
20. 楊采菱, 洪哲倫, 印筱娟: 台灣地區 1997-2003 年住院病人抗生素使用報告。感控雜誌 2006;16:299-303。
21. Hsueh PR: Should fluoroquinolone be first-line antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia in areas with high incidence of tuberculosis? *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:386-7.
22. Singh A: Fluoroquinolone should not be the first-line antibiotics to treat community-acquired pneumonia in areas of tuberculosis endemicity. *Clin Infect Dis* 2007;45:133.